

대장 폴립형 선종과 비교한 편평 선종의 임상 및 병리학적 특성과 악성화 빈도

연세대학교 원주의과대학*, 연세대학교 의과대학†, 성균관대학교 의과대학‡, 경희대학교 의과대학§, 울산대학교 의과대학||, 순천향대학교 의과대학¶, 이화여자대학교 의과대학**, 고려대학교 의과대학††, 가톨릭대학교 의과대학‡‡, 한양대학교 의과대학§§ 내과학교실

지명관* · 김현수* · 김원호† · 김태일† · 박동일† · 김영호‡ · 김효종§ · 변정식|| · 양석균||
이문성¶ · 정일권¶ · 정성애** · 진운태†† · 최재현†† · 최 황‡‡ · 최규용‡‡ · 한동수§§

Clinicopathological Characteristics and Malignant Potential of Colonic Flat Adenomas Compared to That of Polypoid Adenomas

Myeong Gwan Jee, M.D.*, Hyun Soo Kim, M.D.*, Won Ho Kim, M.D.†, Tae Il Kim, M.D.†, Dong Il Park, M.D.‡, Young-Ho Kim, M.D.‡, Hyo Jong Kim, M.D.§, Jeong-Sik Byeon, M.D.||, Suk-Kyun Yang, M.D.||, Moon Sung Lee, M.D.¶, Il Kwon Jung, M.D.¶, Sung-Ae Jung, M.D.**,
Yoon Tae Jeon, M.D.††, Jai Hyun Choi, M.D.††, Hwang Choi, M.D.‡‡, Kyu Yong Choi, M.D.‡‡, Dong Soo Han, M.D.§§

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine*, Wonju, Yonsei University College of Medicine†, Seoul, Sungkyunkwan University College of Medicine‡, Seoul, Kyunghee University College of Medicine§, Seoul, Ulsan University College of Medicine||, Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine¶, Bucheon and Cheonan, Ewha Woman's University College of Medicine**, Seoul, Korea University College of Medicine††, Seoul and Ansan, The Catholic University of Korea, College of Medicine‡‡, Incheon, Hanyang University College of Medicine§§, Guri, Korea

Background/Aims: Colorectal flat adenomas have been a topic of debate in the view of malignant potential. The aims of this study are to investigate the clinicopathological features of flat adenomas compared to that of polypoid adenomas and to identify the determinants for malignant transformation in colorectal flat and polypoid adenomas. **Methods:** This was a prospective, cross sectional study of 3,360 patients who diagnosed as adenomas via total colonoscopy and polypectomy at 13 tertiary medical centers between July 2003 and July 2004. Potential risk factors for malignant transformation were analyzed. **Results:** Out of 3,360 adenomas, 207 (6.2%) were flat adenomas and 3,153 (93.8%) were polypoid adenomas. The patients with flat adenoma were older (59.6 vs. 57.1, $p < 0.01$) and more frequently located in the right colon than polypoid adenomas (49.3% vs. 32.0%, $p < 0.01$). The incidence of high grade dysplasia or cancer in flat adenomas was similar to that of polypoid adenomas (5.4% vs. 4.6%, $p = 0.36$). Multivariate analysis revealed that the size ≥ 11 mm (OR 6.8; 95% CI 4.8-9.7) and location of adenoma in the left colon (OR 1.6; 95% CI 1.07-2.38) were significant determinants for malignant potential of colonic adenoma. **Conclusions:** Clinicopathological determinants for malignant potential in colorectal adenomas were not gross morphology but size and location of adenoma. (Intestinal Research 2005;3:127-132)

Key words: Flat adenoma, Polypectomy, Colonoscopy, Malignant potential

서론

- 연락처 : 김현수, 강원도 원주시 일산동 162번지, (220-701)
연세대학교 원주의과대학 원주기독병원
소화기내과
Tel: 033) 741-1229, Fax: 033) 745-6782
E-mail: hskim@wonju.yonsei.ac.kr

대장암의 대부분은 폴립형 선종으로부터 유전 및 환경적 변화의 축적에 따른 선종-암화 과정(adenoma-carcinoma sequence)에 의해 서서히 발생하며 대장내시경을 통한 폴립의 절제는 대장암의 사망률과 발생률을 감소시킨다.¹⁻³ 이와 달리 편평 또는 함몰형 선종은 전형적

인 선종-암화 과정이 아닌 de novo carcinogenesis 를 통한 발암과정을 거치며 일부 연구에서 폴립형 선종에 비해 크기가 작더라도 고도 이형성이나 점막하 침습암의 동반 빈도가 높은 것으로 보고되었다.^{4,8} 그러나 다른 연구에서는 암 동반 빈도나 악성화 가능성에서 폴립형 선종과 차이가 없다는 연구결과가 있어 아직도 논란이 되고 있다.⁹⁻¹¹ 따라서 본 연구는 국내 전향적 다기관 연구를 통하여 대장의 폴립절제 후 선종으로 확인된 환자를 대상으로 폴립형 선종과 비교한 편평 선종의 임상병리학적 특성을 알아보고 육안적 형태를 포함하여 대장 선종의 악성화 가능성(고도 이형성 또는 암을 동반한 선종)과 관련이 있는 대장 선종의 임상병리학적 결정인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 7월부터 2004년 7월까지 국내 11개 대학병원에서 중상 유무에 관계없이 전 대장내시경 및 폴립 절제술을 받은 4,412명 중 선종으로 진단된 3,360명을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 편평 선종은 육안적으로는 편평 또는 중간이 함몰된 둥근 표면을 가지며 높이가 지름의 반을 넘지 않거나 병리학적으로 점막 두께가 주변 정상점막 두께의 2배를 넘지 않는 경우로 정의하였다. 측방 발육형 종양(lateral spreading tumor)도 편평 선종군에 포함시켜 폴립형 선종군과 임상병리학적 특성 및 암의 동반빈도, 악성화 가능성에 대해 비교하였다. 용모 선종은 관상용모 선종을 포함시켜 관상 선종과 구분하였으며 고도 이형성, 점막 또는 점막하 침습암을 동반한 대장 선종을 악성화 가능성의 지표로 정의하였다. 대장 선종의 크기는 절제 후 조직을 자로 재거나 생검 검자를 벌려 병변 옆에 대고 간접적으로 측정하였다. 선종의 위치는 해부학적 지표와 삽입된 대장내시경의 최단거리를 참조하여 직장에서 하행 결장을 좌측 대장, 비만곡부에서 맹장까지를 우측 대장으로 구분하였다. 가족성 선종성 용종증과 유전성 비용종성 대장암 증후군 환자는 연구대상에서 제외하였다. 통계 분석은 평균(표준편차로 표시하였고, SPSS 12.0을 이용하여 Student t-검정 및 chi-square 교차검정, 다변량 분석 등을 시행하였다.

결 과

대장내시경의 적응증으로는 무증상이 가장 많았고

Table 1. Indications of Colonoscopy (n=3,360)

Indications	n (%)
Asymptomatic subjects	987 (29.4)
Past history of colonic neoplasm	482 (14.3)
Altered bowel habit	340 (10.1)
Abdominal pain	271 (8.1)
Bloody stool (occult blood positive)	242 (7.2)
Altered stool caliber	70 (2.1)
Inflammatory bowel disease	70 (2.1)
Family history of colon cancer	45 (1.3)
Tenesmus	27 (0.8)
Iron deficiency anemia	25 (0.7)
Other reasons	801 (23.9)

대장종양의 과거력, 배변 습관의 변화, 복통, 혈변 순이었다(Table 1). 대장 선종으로 확인된 3,360명 중 편평 선종은 207명으로 6.2%를 차지하였으며 폴립형 선종군 3,153명(93.8%)과 비교하여 성별의 차이는 없었다. 편평 선종군의 평균 나이는 59세로 폴립형 선종군에 비하여 많았으며($p < 0.01$) 연령대가 증가할수록 전체 대장 선종에서 차지하는 편평 선종의 비율(60세 미만 : 5.4%, 60-69세 : 5.9%, 70세 이상 : 10.1%)도 증가하였다. 편평 선종의 평균 크기는 10.6 mm로 폴립형 선종의 9.2 mm 보다 크기가 컸으며($p < 0.01$) 흥미롭게도 편평 선종 환자군에서 과거에 대장내시경을 시행 받은 경우가 더 많았다. 위치별로는 편평 선종의 약 절반인 49%가 우측 대장에 위치하는 데 반해 폴립형 선종은 32%에 불과해 편평 선종이 우측 대장에 호발하는 것을 알 수 있었다. 고도 이형성이나 암을 동반하는 선종으로 정의한 선종의 악성화 가능성지표에 있어 편평 선종은 5.4%, 폴립형 선종은 4.6%로 육안형태에 따른 악성화 가능성은 차이가 없었다. 선종 내 용모성 조직의 함유여부에 있어서도 육안적 형태에 따른 차이는 보이지 않았다(Table 2). 편평 선종군과 폴립형 선종군 내에서 각각 시행한 선종의 크기에 따른 악성화 가능성의 아군 분석에서 양군 내 모두에서 각각 11 mm 이상의 선종인 경우 고도 이형성이나 암의 동반여부, 그리고 용모성 성분의 함유빈도가 유의하게 높아 육안형태와는 상관없이 선종의 크기가 양군 모두에서 악성화 가능성의 주된 결정 인자임을 알 수 있었다(Table 3). 악성화 가능성의 지표로서 고도 이형성 또는 암을 동반한 선종을 종속변수로 시행한 다변량 분석결과, 선종의 육안적 형태와 용모성 조직의 동반여부는 선종의 악성화 가능성에 영향을 주지 않았으나 선종의 크기가 11 mm 이상인 경우(OR 6.8;

Table 2. Clinicopathologic Characteristics according to Gross Morphology of Adenoma

	Flat adenoma (n=207) (%)	Polypoid adenoma (n=3,153) (%)	p-value
Sex (M, %)	148 (71.5)	2,235 (70.9)	0.46
Age (yrs)			< 0.01
< 60	99 (5.4)	1,746 (94.6)	
60-69	63 (5.9)	1,006 (94.1)	
≥ 70	45 (10.1)	401 (89.9)	
Size (mm)			< 0.01
< 10	147 (71.0)	2,580 (81.8)	
10-20	44 (21.3)	453 (14.4)	
≥ 21	16 (7.7)	120 (3.8)	
Location			< 0.01
Left side	105 (50.7)	2,145 (68.0)	
Rectum	37 (17.9)	796 (25.2)	
Sigmoid	45 (21.7)	937 (29.7)	
D-colon	23 (11.1)	412 (13.1)	
Right side	102 (49.3)	1,008 (32.0)	
T-colon	49 (23.7)	343 (10.9)	
A-colon	53 (25.6)	665 (21.1)	
Advanced histology	11 (5.4)	142 (4.6)	0.360
HGD	8 (3.9)	68 (2.2)	
IM cancer	2 (1.0)	47 (1.5)	
Invasive cancer	1 (0.5)	27 (0.9)	
Villous histology*	20 (9.7)	267 (8.5)	0.312
Previous history of colonoscopy	96 (46.4)	1,171 (37.1)	0.02

*tubulo-villous/villous adenoma.

Table 3. Subgroup Analysis of Malignant Potential according to Adenoma Size in Each Groups

	Flat (n=207) (%)	Polypoid (n=3,153) (%)	Flat vs. Polypoid p-value
Advanced histology (HGD*, Cancer)	p=0.03	p<0.01	0.330
< 11 mm	4/147 (2.7)	57/2,580 (2.2)	
≥ 11 mm	7/60 (11.7)	85/573 (14.8)	
Villous histology	p<0.01	p < 0.01	0.169
< 11 m	3/147 (2.0)	141/2,580 (5.4)	
≥ 11 mm	17/60 (28.3)	126/573 (22.0)	

*high grade dysplasia.

Table 4. Risk Factors for Malignant Potential of Colonic Adenoma

Factor	Odds ratio	95% CI	p-value
Sex (F)	1.13	0.79-1.63	0.51
Age (≥ 60 yrs)	0.99	0.71-1.39	0.98
Gross finding (flat)	0.99	0.51-1.91	0.98
Villous histology (+)	1.44	0.93-2.25	0.11
Size (≥ 11 mm)	6.83	4.82-9.70	<0.01
Location (left colon)	1.59	1.07-2.38	0.02

95% CI 4.8-9.7), 그리고 좌측 대장에 위치한 경우(OR 1.6; 95% CI 1.1-2.4) 대장 선종의 악성화 가능성이 증가하였다(Table 4).

고 찰

대장암의 2/3는 폴립형 선종으로부터 선종-중양 과정을 거쳐 발생하는 것으로 알려져 있으나 나머지 1/3은 정확한 발생기전이 알려져 있지 않다.¹² 또한 미국에서 시행된 National polyp study에서 대장내시경을 통한 모든 폴립의 제거로 대장암의 발생률을 상당히 감소시켰음에도 불구하고 추적검사에서 약 24%가 대장암이 발생한다는 사실은 폴립형 선종과는 다른 경로의 암화 과정이 존재하며 대장내시경으로 발견하기 어려운 편평 또는 함몰형 선종이 이와 관련이 있을 것으로 생각되어 왔다.³ 분자유전학적으로도 폴립형 선종의 경우 APC, p53, DCC 등의 종양억제 유전자의 결함이나 k-ras 유전자 변이의 축적이 대장암을 발생시킴이 잘 알려져 있다. 하지만 Fujimori 등¹²의 연구에 따르면 폴립형 선종의 경우 47%에서 k-ras 유전자 변이가 발견되었으나 편평 선종은 전혀 발견되지 않았다는 사실은 편평 선종의 암화 과정이 폴립형 선종과는 다른 경로를 거침을 뒷받침하며¹³⁻¹⁸ 육안적 형태에 따른 악성화 가능성에 많은 논란을 불러왔다.

편평 선종은 육안적으로 편평 또는 중간이 함몰된 둥근 표면을 가지며 높이가 지름의 반을 넘지 않는 경우로 내시경적으로 비교적 간단히 진단되어 왔으나 최근에는 절제 조직의 병리학 소견에서 두께가 주변 정상 점막 두께의 2배를 넘지 않는 것으로 정의된다. 생물학적, 역학적, 임상적 측면에서 폴립형 선종과는 다른 병변임에도 불구하고 과거 서구에서는 중요성을 인정받지 못하였지만 비교적 최근 색소 또는 확대내시경 등의 해상도가 개선된 장비의 발전과 내시경 의사의 관심도가 증가함에 따라 유럽을 비롯한 서구에서도 편평 선종의 발견율이 높아지고 임상적 의미와 관련된 연구결과가 발표되고 있다.⁷ 전체 대장 선종에서 편평 선종이 차지하는 비율은 6.8-40%로 보고자에 따라 다양하게 나타나며 이는 내시경 시술자의 경험이나 색소내시경 등의 보조적 방법의 사용여부에 따라 차이를 보이는 것으로 생각된다. Muto 등¹⁶은 의하여 편평 선종에서 고도 이형성의 동반 빈도가 높음을 처음 보고하였으며 이후 Wolber 등⁵도 편평 선종이 폴립형 선종에 비해 10배나 많은 고도 이형성이 동반함을 보고하였다. 또한 Nasir 등⁶도 편평형 대장암이 조직학적으로 악성화 빈도가 높

고 점막하 침윤 및 림프절 전이가 호발함을 보고하여 편평 선종이 폴립형 선종에 비하여 암으로의 진행이 빠르다는 연구가 주류를 이루었다. 하지만 최근 Diebold 등⁹은 전체 선종 중 38%가 편평 선종으로 대장 선종에서 편평 선종이 흔하고 암 발생 빈도도 폴립형 선종과 비슷함을 보고하였으며 O'Brien 등¹⁰도 편평 선종에서도 고도 이형성 또는 진행성 선종의 빈도가 폴립형 선종과 비슷하여 육안형태가 암화 가능성의 주된 결정인자가 아님을 보고하였다. 따라서 이전 연구를 종합하면 편평 선종은 고령일수록 발생 빈도가 증가하고 우측대장에 잘 생기는 점에서 본 연구결과와 일치하고 있으나 암화 가능성이나 선종의 암화 진행에 육안형태가 중요한 결정인자인가에 대하여는 아직도 많은 이견이 있는 실정이다. 국내 전향적 자료를 근거로 한 본 연구결과에서, 폴립형 선종과 편평 선종의 육안형태에 따른 대장 선종의 악성화 가능성은 차이가 없어 최근에 보고된 외국의 연구결과와 일치하였다. 또한 국내에서도 편평 선종은 고령에서 호발하고 우측 대장에 잘 생김을 확인할 수 있었다. 아울러 국내에서도 좌측 대장에 국한된 대장암이 대부분 폴립형 선종으로부터 발생하는 데 반해 고령에서 발생하는 우측 대장암은 편평 선종과 관련이 있음을 추론할 수 있었다. 따라서 본 연구결과와 임상병리학 특성을 근거로, 고령의 환자에서 우측에 호발하는 편평 선종의 발견을 위하여 이들의 대장암 선별검사로 S결장내시경(sigmoidoscopy)보다는 대장내시경 검사가 우선적으로 필요할 것으로 생각된다.⁸ 흥미로운 점은 편평 선종군에서 폴립형 선종군보다 과거 10년 내 대장내시경을 시행했던 경우가 많았는데 이는 아마도 편평 선종의 발견이 쉽지 않아 간과(missing)되었을 가능성이 높음을 시사하는 대목이다. 특히 편평 선종은 크기가 작은 경우 발견이 어려울 뿐만 아니라 폴립형 선종과 육안적 구분이 어렵다. 따라서 편평 선종의 조기 진단을 위해서는 적절한 전처치와 대장 청결, 장의 과팽창을 방지하기 위한 반복적인 공기흡인, 굴곡부 사각지대의 세심하고도 충분한 관찰, 색소 또는 확대내시경의 숙련된 사용, 내시경 교육의 검증을 통한 질의 관리 등을 통한 주의깊은 관찰이 필요하다.¹⁹

편평 선종과 폴립형 선종은 고도 이형성이나 암의 동반에 따른 악성화 가능성 측면에서 차이를 보이지 않았지만 두 군에서 모두 선종의 크기(≥ 11 mm)가 크고 좌측 대장에 선종이 위치할 경우 악성화 가능성이 높게 나타나 이들의 대장 선종의 악성화 가능성에 가장 중요한 결정인자임을 알 수 있었다. 본 연구결과 선종의 크기가 클수록 고도 이형성이나 암의 동반비율이 증가하는 점은 다른 연구들과 같은 결과를 보였으며 육안형태

에 따른 악성화 가능성은 차이가 없어 최근에 발표된 외국의 연구결과들과 일치하였다. 최근 여러 연구에서 편평형 선종보다는 함몰형 선종이 더 작은 크기에도 불구하고 암의 동반빈도가 더 높고 조기에 점막 하 침윤을 하는 것으로 보고하고 있으나 본 연구에서는 함몰형 선종의 증례가 3예에 불과하여 본 연구분석에는 포함시키지 않았으며 향후 함몰형 선종의 악성화 가능성에 대한 국내 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.²⁰ 본 연구에서는 편평 선종의 평균 크기가 폴립형 선종보다 커 편평 선종의 크기가 더 작은 다른 연구와는 차이를 보였는데 이는 편평 용기형(sessile) 선종과 편평 선종간의 육안적 감별이 어려운 경우, 크기가 클수록 높이에 비하여 반경이 증가하여 편평 선종으로 진단했을 가능성이 있으며 2 cm 이상의 측방 발육형 선종을 편평 선종군에 포함시켰기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 전체 선종에 대한 편평 선종의 비율이 6.2%로 낮게 나왔는데 이는 본 연구에 참여한 기관별로 내시경적 편평 선종의 내시경 및 병리 진단기준에 차이가 있었을 가능성과 내시경 관찰자간 해석의 차이, 색소나 확대 내시경 등의 기구 사용이 통일되지 않은 점 등의 원인으로 생각된다. 아울러 편평 용기형 선종(IIa)의 경우 크기가 작으면 편평 선종과 폴립형 선종의 구분이 어렵다는 점, 편평 선종에 대한 정의가 기관별로 내시경 소견 또는 병리학적 진단으로 이원화된 점, 용모성 조직의 양이 정확히 평가되지 못한 점, 그리고 이형성의 정도와 암의 구분에 있어 병리 관찰자 간 차이를 평가하지 못한 점이 본 연구의 제한점이 될 수 있다. 결론적으로 국내 대장의 편평 선종은 고령의 환자에서 우측에 호발하므로 이의 진단율을 높이기 위해서는 고령의 환자에서 대장내시경을 통한 우측 대장의 세밀한 관찰이 필요하며 국내 대장 선종의 악성화 가능성에 영향을 주는 결정인자는 선종의 육안형태보다는 크기와 위치이므로 이를 염두에 둔 진단과 치료적 접근이 필요하리라 생각한다.

요 약

목적: 대장 선종의 육안형태에 따른 악성화 가능성은 초기 연구에 있어 편평 선종이 폴립형 선종에 비해 조기 대장암이나 고도 이형성의 동반율이 높다고 보고되었으나 최근 연구들은 육안형태에 따른 차이가 없음을 보고해 논란이 있다. 본 연구는 전향적 다기관 연구를 통하여 국내 대장 편평 선종의 임상병리학적 특성을 폴립형 선종과 비교하고 악성화 가능성의 지표인 고도

이형성이나 조기암의 동반을 결정하는 위험인자를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 2003년 7월부터 2004년 7월 까지 국내 11개 대학병원에서 전 대장내시경 및 폴립 절제술을 받은 4,412명 중 선종으로 진단된 3,360명(평균 나이 : 57.3세, 남자 : 2,383명, 여자 : 977명)을 대상으로 육안 형태 및 병리학적 기준에 따라 대장의 편평 선종군과 폴립형 선종군으로 구분하였다. 양 군에서 임상병리학적 특성을 비교하였고 악성화 가능성의 지표로 고도 이형성과 조기 암의 동반에 관련된 위험인자를 알아보고자 성별, 연령, 대장 선종의 크기, 위치, 용모 선종의 함유여부, 육안 형태의 여러 요인에 대한 다변량분석을 시행하였다. **결과:** 3,360명의 선종 환자 중 편평 선종은 207명으로 6.2%를 차지하였다. 편평 선종은 폴립형 선종에 비해 크기가 컸으며(10.6 mm vs. 9.2 mm, $p < 0.01$) 고령에서(59.6세 vs. 57.1세, $p < 0.01$) 우측 대장(49% vs. 32%, $p < 0.01$)에 호발하였다. 그러나 성별, 체질량 지수, 동반 선종의 개수나 분포는 양 군간에 차이를 보이지 않았으며 육안형태에 따른 진행성 선종이나 암의 동반빈도에 차이를 보이지 않았다(5.4% vs. 4.6%, $p = 0.36$). 다변량분석 결과 대장 선종의 악성화 가능성은 육안형태에 따른 차이는 없었으며 대장 선종의 크기가 11 mm 이상인 경우(OR 6.8, 95% [CI], 4.8-9.7)와 좌측 대장에 위치한 경우(OR 1.6, 95% [CI], 1.1-2.5) 위험도가 증가하였다. **결론:** 국내에서 대장의 편평 선종은 고령의 환자에서 우측 대장에 호발하므로 선별검사로써 대장내시경이 유리하며 악성화 가능성을 결정하는 위험인자는 대장 선종의 육안형태가 아니라 선종의 크기와 위치임을 알 수 있었다.

색인단어: 편평 선종, 폴립 절제술, 대장내시경, 악성화

참고문헌

1. Morson B. The polyp-cancer sequence in the large bowel. Proc R Soc Med 1974;67:451-457.
2. Morson BC, Dawson IM, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT. Morson & Dawson's gastrointestinal pathology. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 1990.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329:1977-1981.
4. Okamoto M, Kawabe T, Yamaji Y, et al. Flat-type early colorectal cancer preferentially develops in right-sided colon in older patients. Dis Colon Rectum 2005;48:101-107.
5. Wolber RA, Owen DA. Flat adenoma of the colon. Hum Pathol 1991;34:981-986.

6. Nasir A, Boulware D, Kaiser HE, et al. Flat and polypoid adenocarcinomas of the colorectum: a comparative histomorphologic analysis of 47 cases. *Hum Pathol* 2004;35:604-611.
7. Saitoh Y, Waxman I, West B, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a north American population. *Gastroenterology* 2001;120:1657-1665.
8. Kudo S, Kashida H, Tamura T. Early colorectal cancer: flat or depressed type. *J Gastroenterol and Hepatol* 2005;15(suppl): D66-D70.
9. Diebold MD, Samalin E, Merle C, et al. Colonic flat neoplasia: frequency and concordance between endoscopic appearance and histological diagnosis in french prospective series. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1795-1800.
10. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. Flat adenomas in the national polyp study: is there increased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:905-911.
11. Rembacken BJ, Fujii T, Claims A, et al. Flat and depressed colonic neoplasm: a prospective study of 1,000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211-1214.
12. Fujimori T, Satonaka K, Yamamura-Idei Y, Nagasako K, Maeda S. Non-involvement of ras mutation in flat colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 1994;57:51-55.
13. Kudo S, Tamura S, Hirota Y, et al. The problem of de novo colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1995;31:1118-1120.
14. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989;64:1138-1146.
15. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455-461.
16. Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985;28:847-851.
17. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
18. Kojima M, Konishi F, Tsukamoto T, Yamashita K, Kanazawa K. K-ras point mutation in different types of colorectal carcinomas in early stages. *Dis Colon Rectum* 1997;40:161-167.
19. Tsuda S, Veress B, Toth E, Fork FT. Flat and depressed colorectal tumors in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002;51: 550-555.
20. Sakashita M, Aoyama N, Maekawa S, et al. Flat-elevated and depressed, subtypes of flat early colorectal cancers, should be distinguished by their pathological features. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:275-281.